

脓毒症相关急性肾损伤的诊治进展*

徐丽 孙鹏*

华中科技大学同济医学院附属协和医院急诊医学科,湖北武汉 430022

关键词 脓毒症;急性肾损伤;机制;诊断标志物;治疗

中图分类号 R631 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20230615

脓毒症(sepsis)是人体对感染的有害反应而导致的器官功能障碍。肾脏受损最常见,导致脓毒症相关的急性肾损伤(acute kidney injury,AKI)。过去 15 年,部分研究在危重疾病和脓毒症中肾功能不全的发生率、检测、病理生物学及治疗方面取得重要进展^[1,2]。从 2002 年急性肾衰竭的 RIFLE 分级标准^[2]:3 个严重程度级别:危险(risk)、损伤(injury)、衰竭(failure)和 2 个预后级别:肾功能丧失(loss)、终末期肾病(end-stage renal disease,ESRD),到改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease:Improving Global Outcomes, KDIGO)对 AKI 的定义进行改进,对脓毒症 AKI 有了全面认识。除了传统评估方法,许多血清和尿液生物标志物可以更早地检测 AKI,并有可能改善临床预后^[1,2]。

脓毒症相关急性肾损伤的发病机制

脓毒症相关 AKI 可在无明显低灌注和血流动力学不稳定的情况下发生。有研究提出涉及微循环的理论^[3],包括血流动力学变化改变、炎症及肾小管的适应机制。肾小球滤过率与肾小球血流量和肾小球内压相关。肾缺血或肾小球入球和出球小动脉收缩均导致肾小球滤过率下降和尿量减少。

肾血流动力学改变 脓毒症相关 AKI 的血流动力学机制中,普遍认为与心输出量减少有关,这导致血压降低,进而引起肾灌注不足、肾血管收缩,进一步引发肾缺血,导致脓毒症相关 AKI 的发生^[2]。但严重脓毒症早期,肾小球滤过率的降低是由于肾小球血管收缩不均而非肾脏的血流量不足造成的。所以肾缺血仅是导致脓毒症相关 AKI 的主要机制之一。

炎症反应及免疫抑制 感染性病原体入侵后释放病原体相关分子模式和损伤相关分子模式,与模式识别受体——Toll 样受体结合。Toll 样受体表达在免疫细胞、内皮细胞和肾小管上皮细胞的表面上。

这些诱导下游信号级联反应和内皮活化,并激活促炎因子。内皮活化促进白细胞和血小板的滚动和粘附,导致血栓形成和血流连续性改变。此外,内皮活化与血管通透性和渗漏增加有关,导致间质性水肿并增加到肾小管上皮细胞的氧扩散距离。除了这些内皮细胞和血流改变外,损伤相关分子模式和病原体相关分子模式还可直接影响肾小管上皮细胞^[4]。

肾小管的适应机制 在直接输注细菌后的脓毒症 AKI 羊模型中,肾脏组织学显示斑片状和局灶性变化及肾小管损伤^[5]。微循环障碍可能包括肾脏水肿和炎症情况下的血流量减少。肾微循环改变的确切后果尚不完全清楚,但脓毒症会增加炎症细胞因子和白细胞活性的表达,可导致毛细血管堵塞和微血栓,进而导致活性氧的产生和一氧化氮合酶的诱导,损害肾小管内皮屏障,导致肾小管结构和功能发生变化。在对脓毒症大鼠模型的研究证实,启动脂多糖(LPS)可诱导肾小管上皮细胞自噬程序,使用氯喹可抑制细胞自噬^[5]。线粒体自噬可能是脓毒症及 AKI 发病的重要机制之一,但脓毒症中线粒体自噬机制与 AKI 及肾功能的关系尚不明确。

急性肾损伤诊断标准

首个被广泛采用的定义出现在 2004 年急性透析质量倡议(acute dialysis quality initiative,ADQI)小组的第二次国际共识会议上。与败血症标准类似,运用 RIFLE 分类(风险、损伤、衰竭、丢失、终末期肾病)、临床症状(尿量减少)和血清学[血清肌酐(SCr)升高]标志物,以诊断急性肾功能衰竭^[5,6]。

随后的 KDIGO 临床实践指南^[7]提出了最新的 AKI 定义,改进了 AKI 定义的精确性。目前 AKI 的定义和分期依据功能性标准包括 SCr 和尿量的变化,是目前使用和认可度最高的^[1]。与 AKI 的 RIFLE、急性肾损伤网络(acute kidney injury network,AKIN)不同,KDIGO 标准强调 AKI 风险评估,将

*基金项目:国家自然科学基金项目(No:82002025;82072137)

*通信作者:孙鹏,E-mail:sp_1111@126.com,湖北省武汉市江汉区解放大道 1277 号

AKI 定义为尿量 $<0.5 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 持续 6 h, 或 48 h 内 SCr 增高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$, 或高于基础值的 1.5 倍, 且明确或经推断其发生在 7 d 之内^[8]。然而, 通常认为 SCr 是肾脏损伤的晚期标志物, 其在诊断 AKI 发生时缺乏对结构性肾损伤的诊断准确性, 并且对于结构性肾损伤患者无法提供如病因、预后及治疗反应的相关信息。

AKI 流行病学数据表明, 即使轻度可逆的 AKI 也会引起持续的肾脏损害和严重的 AKI, 导致肾功能存在不可逆性损害, 增加死亡风险。因此早期识别并干预对改善 AKI 预后至关重要^[9]。

诊断标志物

近年来, 在脓毒症和脓毒性 AKI 中, 已经发现了许多新的生物标志物, 包括中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白 (neutrophil gelatinase-associated apolipoprotein, NGAL)、肾损伤分子-1 (kidney injury molecule-1, KIM-1)、高迁移率族蛋白 (high mobility group protein, HMGB-1)、肝脏脂肪酸结合蛋白 (liver fatty acid binding protein, L-FABP)、视黄醇结合蛋白 (retinol-binding protein, RBP)、白细胞介素-18 (IL-18)、氨基末端脑钠肽前体 (N terminal brain natriuretic peptide precursor, NT-proBNP)、金属蛋白酶组织抑制剂-2 (tissue inhibitor of metalloproteinase 2, TIMP-2)、胱抑素 C (cystatin C, Cys C)、胰岛素样生长因子结合蛋白 7 (insulin-like growth factor binding protein 7, IGFBP 7) 及可溶性血栓调节蛋白等。一项 meta 分析纳入了 63 项研究发现, 最好的生物标志物是 NGAL、KIM-1 和 L-FABP, 其次是尿 TIMP-2 和 IGFBP-7^[9]。

NGAL 标志物 当近曲小管上皮细胞受损时, 血清 NGAL (pNGAL) 及尿液 NGAL (uNGAL) 水平呈升高趋势。在缺血再灌注损伤、严重感染、手术创伤等因素引起的 AKI 中, pNGAL 与 uNGAL 表达水平均显著升高。pNGAL 也被证实脓毒症中, 无论是否存在 AKI, 其诊断截点值 454 ng/mL , 灵敏度 72%, 特异性为 74%, 其特异性不够高^[10]。NGAL 在肾损伤之外的其他疾病中也有表达, 如感染、炎症、肿瘤及高血压等疾病状态时, pNGAL 水平也会出现异常。与 pNGAL 比较, 由于在无 AKI 的脓毒症患者中 uNGAL 水平不会升高, 所以 uNGAL 对预测脓毒症 AKI 更有效^[9]。

KIM-1 标志物 KIM-1 是一种新型肾损伤标志物, 能早期发现和预测病情。正常肾脏组织很少表

达 KIM-1, 但在缺血、缺氧、中毒、感染引起的 AKI 时, 近端小管细胞中 KIM-1 的表达水平显著上调, 其被释放到小腔内, 尿液中 KIM-1 水平大幅上升。同样, 当肾脏近端小管受损时, 血液中可以检测到 KIM-1。由于 KIM-1 不仅可反映 AKI 的损伤情况, 在修复和再生过程中也会增加。因此, 血清或尿液中的 KIM-1, 对 AKI 严重程度均无明显预测价值^[11]。

L-FABP 标志物 L-FABP 最初在肝脏中发现, 且主要产生于肝脏细胞。在各种器官 (如肠道、胰腺、胃、肺及肾脏) 中也有表达。L-FABP 在正常和病变的肾组织中均有表达。但由于其经肾小球滤过后在近端小管中被重新吸收, 因此在健康者尿 L-FABP 无法被检测。但在应激情况下近端肾小管对 L-FABP 的重吸收减少, 从而在尿液中可被检测出来^[12,13]。

TIMP-2 及 IGFBP7 标志物 TIMP-2 及 IGFBP 7 是两种具有阻滞 G1 细胞周期的生物标记物, 可反映肾脏的早期损伤。在细胞的自身保护机制作用下, 为避免损伤导致的细胞死亡或衰老, 作为细胞周期阻滞的标志物, IGFBP7 和 TIMP-2 会发出信号, 表明肾小管上皮细胞已经受到损伤并且停止分裂。在 AKI 不同发生机制的作用下, IGFBP7 在外科 AKI 患者中的作用优于 TIMP-2, 而 TIMP-2 在脓毒症 AKI 患者中诊断效果更好^[14]。

治 疗

在脓毒症休克患者中, 抗生素治疗时间每延迟 1 h, 发生 AKI 的风险明显增加。纠正 AKI 危险因素, 规避协同损伤因子, 实施血流动力学检测, 以确保容量、灌注压正常。多次对尿路的通畅状况进行评估, 便于及时发现尿路梗阻情况。

液体复苏 液体复苏的选择根据脓毒症 3.0 指南^[15]推荐优先使用晶体液, 包括生理盐水、平衡盐溶液和葡萄糖溶液, 但不推荐使用胶体液 (羟乙基淀粉)。研究表明, 羟乙基淀粉与各种晶体溶液比较, 增加 AKI 的风险^[14]。脓毒症早期液体治疗很重要, 推荐 6 h 内完成早期目标导向治疗。随着脓毒症液体治疗的进展, 将 6 h 的集束治疗浓缩为 1 h 集束治疗, 强调液体复苏不一定在 1 h 内完成, 但必须在 1 h 内启动, 液体复苏的时机及速率尤为重要。

抗生素的使用 控制脓毒症感染源, 早期抗生素的应用, 与降低 AKI 的发生风险有关。《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南 (2018)》^[15] 强调应

尽早获取血培养,在 1 h 内输注广谱抗菌药物。抗生素每延迟 1 h 输注,发生 AKI 风险增加约 40%,对 AKI 患者尽早使用抗生素治疗^[16]。

药物治疗 在休克情况下(无论 AKI 状态如何)应选择有效的血管加压药。在脓毒症相关 AKI 中,传统用药包括去甲肾上腺素、肾上腺素、加压素及血管紧张素 II^[17]。血管紧张素 II 对出球小动脉的收缩作用大于入球小动脉,从而导致肾小球灌注压和滤过压增加^[18]。人重组碱性磷酸酶(human recombinant alkaline phosphatase)是一种内源性酶,可通过多种化合物,包括细菌内毒素和促炎性介质的去磷酸化作用,在脓毒症中赋予肾脏保护作用。但在 STOP-AKI 研究中,重组碱性磷酸酶 1.6 mg/kg 治疗 7 d,其 SCr 清除率和不良事件发生率较安慰组无显著差异,该药在 AKI 中的作用仍存在争议^[19]。

血液净化治疗 在脓毒症休克患者中,各种促炎和抗炎细胞因子,如肿瘤坏死因子 α (TNF- α), IL-6、IL-8 及 IL-10 等大量释放,通过募集炎性因子,诱导肾小管细胞凋亡,从而导致脓毒症相关 AKI 发生^[20]。通过对流或吸附可有效去除促炎细胞因子,进而调节机体炎症反应。与血液透析比较,持续静脉-静脉血液滤过能够增加较高分子量的分子和炎性细胞因子清除率,特别是在脓毒症患者中。目前,血液滤过已在脓毒症 AKI 患者中得到广泛使用^[21]。

连续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)能起到有效的细胞因子清除作用,增加 CRRT 治疗剂量可能有益于提升脓毒症 AKI 患者的预后^[22]。在 CRRT 运行的过程中可能会发生滤器凝血,而减少其使用寿命。因此,在 CRRT 治疗中采用合理的抗凝治疗,如枸橼酸联合 CRRT 治疗,可保证 CRRT 管道通畅^[20],达到最佳的治疗效果,同时还可减少 CRRT 治疗期间栓塞并发症^[23~28]。

参考文献

- 1 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会,中华医学会急诊医学分会,中国医师协会急诊医师分会,等. 中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识[J]. 临床急诊杂志, 2020, 21(7):517-529.
- 2 Dagher PC, Herget-Rosenthal S, Ruehm SG, et al. Newly developed techniques to study and diagnose acute renal failure[J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(8):2188-2198.
- 3 Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury[J]. BMJ, 2019, 364: k4891.
- 4 金仁华,沈晓,孙加奎,等. 脓毒症急性肾损伤的肾脏替代治疗[J]. 内科急危重症杂志, 2022, 28(5):404-408.
- 5 Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, et al. Acute kidney injury in sepsis[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(6):816-828.

- 6 李晨辉,王念慈,刘颖,等. 脓毒症急性肾损伤诊疗进展[J]. 内科急危重症杂志, 2021, 27(5):422-427.
- 7 Ostermann M, Bellomo R, Burdmann EA, et al. Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference[J]. Kidney Int, 2020, 98(2):294-309.
- 8 Gómez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury[J]. Curr Opin Crit Care, 2016, 22(6):546-553.
- 9 Koyner JL. Sepsis and Kidney Injury[J]. Contrib Nephrol, 2021, 199:56-70.
- 10 Póvoa P, Coelho L, Dal-Pizzol F, et al. How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians[J]. Intensive Care Med, 2023, 49(2):142-153.
- 11 Li YM, Zhu Y, Zhang J, et al. Sepsis and acute kidney injury[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2021, 101(17):1210-1213.
- 12 Petejova N, Martinek A, Zadrazil J, et al. Acute kidney injury in septic patients treated by selected nephrotoxic antibiotic agents-pathophysiology and biomarkers-A review[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(19):7115.
- 13 Montomoli J, Donati A, Ince C. Acute kidney injury and fluid resuscitation in septic patients: are we protecting the kidney? [J]. Nephron, 2019, 143(3):170-173.
- 14 Molinari L, Heskia F, Peerapornratana S, et al. Limiting acute kidney injury progression in sepsis: study protocol and trial simulation[J]. Crit Care Med, 2021, 49(10):1706-1716.
- 15 曹钺,柴艳芬,邓颖,等. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. 临床急诊杂志, 2018, 19(9):567-588.
- 16 Tseng CH, Chen TT, Wu MY, et al. Resuscitation fluid types in sepsis, surgical, and trauma patients: a systematic review and sequential network meta-analyses[J]. Crit Care, 2020, 24(1):693.
- 17 Ricci Z, Basu RK. Severe kidney injury and sepsis: a long road to an incomplete recovery[J]. Pediatr Crit Care Med, 2020, 21(9):849-850.
- 18 Fani F, Regolisti G, Delsante M, et al. Recent advances in the pathogenetic mechanisms of sepsis-associated acute kidney injury[J]. J Nephrol, 2018, 31(3):351-359.
- 19 Wendel Garcia PD, Hilty MP, Held U, et al. Cytokine adsorption in severe, refractory septic shock[J]. Intensive Care Med, 2021, 47(11):1334-1336.
- 20 Peter P, Ravindra LM, Patrick TM, et al. Effect of human recombinant alkaline phosphatase on 7-Day creatinine clearance in patients with sepsis-associated acute kidney injury: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2018, 320(19):1998-2009.
- 21 Gómez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury[J]. Curr Opin Crit Care, 2016, 22(6):546-553.
- 22 Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, et al. Sepsis-associated acute kidney injury[J]. Semin Nephrol, 2015, 35(1):2-11.
- 23 Romagnoli S, Ricci Z, Ronco C. CRRT for sepsis-induced acute kidney injury[J]. Curr Opin Crit Care, 2018, 24(6):483-492.
- 24 Ma S, Evans RG, Iguchi N, et al. Sepsis-induced acute kidney injury: A disease of the microcirculation[J]. Microcirculation, 2019, 26(2):e12483.

风暴的患者应进行机械循环支持(如 ECMO 等)。因此,早期发现并识别交感电风暴,尽早运用以上的综合治疗措施,是使患者转危为安的关键所在^[22]。

参 考 文 献

1 Geraghty L, Santangeli P, Tedrow UB, et al. Contemporary management of electrical storm[J]. Heart Lung Circ, 2019, 28(1): 123-133.

2 Alkalbani A, Alrawahi N. Management of monomorphic ventricular tachycardia electrical storm in structural heart disease [J]. J Saudi Heart Assoc, 2019, 31(3): 135-144.

3 Andersson H, Sejersten M, Clemmensen P, et al. Prognosis and high-risk complication identification in unselected patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention [J]. Acute Card Care, 2010, 12(3): 102-108.

4 Prabhu MA, Namboodiri N, Prasad BVS, et al. Acute outcome of treating patients admitted with electrical storm in a tertiary care centre [J]. Indian Pacing Electrophysiol J, 2015, 15(6): 286-290.

5 Shimamura M, Kawamura N, Tateishi T, et al. A case of paroxysmal sympathetic storm after acute disseminated encephalomyelitis and hypoxic encephalopathy responding to clonidine hydrochloride[J]. Rinsho Shinkeigaku, 2016, 56(2): 108-111.

6 Kobayashi Y, Tanno K, Ueno A, et al. In-Hospital electrical storm in acute myocardial infarction-clinical background and mechanism of the electrical instability [J]. Circ J, 2018, 83(1): 91-100.

7 李晓冉,衣桂燕,李俊峡. 急性心肌梗死 CHIP 患者的处理策略[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(12): 1597-1600.

8 Kirtane AJ, Doshi D, Leon MB, et al. Treatment of higher-risk patients with an indication for revascularization: evolution within the field of contemporary percutaneous coronary intervention [J]. Circulation, 2016, 134(5): 422-431.

9 Lorusso R, Shekar K, Maclaren G, et al. ELSO interim guidelines for venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in adult cardiac patients [J]. ASAIO J, 2021, 67(8): 827-944.

10 徐俊贤,田李均,王亚东,等. 心源性休克患者应用静脉-动脉体外膜氧合治疗的临床体会 [J]. 内科急危重症杂志, 2022, 28(2):

155-158, 173.

11 杨念龙,蔡晓,邓小东,等. 体外膜肺氧合联合持续肾脏替代治疗暴发性心肌炎合并心律失常电风暴 1 例并文献复习[J]. 内科急危重症杂志, 2021, 27(2): 173-176.

12 Elsokkari I, Sapp JL. Electrical storm: prognosis and management [J]. Prog Cardiovasc Dis, 2021, 66: 70-79.

13 Ucer E, Fredersdorf S, Jungbauer C, et al. A unique access for the ablation catheter to treat electrical storm in a patient with extracorporeal life support [J]. Europace, 2014, 16(2): 299-302.

14 Baudry G, Sonnevile R, Waintraub X, et al. Extracorporeal membrane oxygenation to support life-threatening drug-refractory electrical storm [J]. Crit Care Med, 2020, 48(10): e856-e63.

15 郭成军,信满坤. 2017 AHA/ACC/HRS 室性心律失常处理与预防心脏猝死指南释要[J]. 中华心律失常学杂志, 2017, 21(6): 547-552.

16 曹克将,陈柯萍,陈明龙,等. 2020 室性心律失常中国专家共识(2016 共识升级版) [J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2020, 34(3): 189-253.

17 李赐恩,宋卫锋,邱春光. 急性冠状动脉综合征合并交感电风暴诊断与治疗进展 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(8): 812-814.

18 廖培超,邢栋,马志强. 急性心肌梗死患者并发恶性心律失常的相关危险因素分析 [J]. 中外医学研究, 2021, 19(32): 164-166.

19 Lawton JS, Tamis-holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI guideline for coronary artery revascularization; executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines [J]. Circulation, 2022, 145(3): e4-e17.

20 Ihsan J, Khand A, Adlan AM. Ventricular storm following late presentation acute myocardial infarction [J]. Heart, 2020, 106(18): 1399-1448.

21 Kiuchi MG, Gr ES, Paz LM, et al. Proof of concept study: renal sympathetic denervation for treatment of polymorphic premature ventricular complexes [J]. J Interv Card Electrophysiol, 2016, 47(2): 221-229.

22 Schade A, Nentwich K, Deneke T. Catheter ablation of electrical storm in a patient with left ventricular assist device [J]. Herzschrittmacherther Elektrophysiol, 2014, 25(2): 102-104.

(2022-03-24 收稿 2023-07-28 修回)

(上接第 505 页)

25 Chen WY, Cai LH, Zhang ZH, et al. The timing of continuous renal replacement therapy initiation in sepsis-associated acute kidney injury in the intensive care unit: the CRTSAKI Study (Continuous RRT Timing in Sepsis-associated AKI in ICU): study protocol for a multicentre, randomised controlled trial[J]. BMJ Open, 2021, 11(2): e040718.

26 Gomez H, Ince C, De Backer D, et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury[J].

Shock, 2014, 41(1): 3-11.

27 Kalantari K, Rosner MH. Recent advances in the pharmacological management of sepsis-associated acute kidney injury[J]. Expert Rev Clin, 2021, 14(11): 1401-1411.

28 Montomoli J, Donati A, Ince C. Acute kidney injury and fluid resuscitation in septic patients: are we protecting the kidney? [J]. Nephron, 2019, 143(3): 170-173.

(2022-06-08 收稿 2023-07-29 修回)